

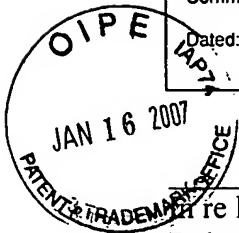
I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the U.S. Postal Service on the date shown below with sufficient postage as First Class Mail, in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA, 22313-1450.

Dated: January 12, 2007

Signature:

(Amy L. Hamm)

JPW



**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Re Patent Application of:  
Roland Callens et al.

Application No.: 10/677215

Confirmation No.: 9641

Filed: October 2, 2003

Art Unit: 1654

For: METHOD FOR SYNTHESIZING PEPTIDES  
COMPRISING AT LEAST ONE GLYCINE  
MOLECULE

Examiner: A. D. Kosar

**TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Applicants submit herewith a certified copy of priority document FR 0212493 in the above-captioned application.

Applicants believe no fee is due with this communication. However if a fee is due, the Director is hereby authorized to charge any deficiency in the fees filed, asserted to be filed or which should have been filed herewith (or with any paper hereafter filed in this application by this firm) to our Deposit Account No. 03-2775, under Order No. 05129-00072-US from which the undersigned is authorized to draw.

January 12, 2007

Respectfully submitted,

By Liza D. Hohenschutz  
Liza D. Hohenschutz

Registration No.: 33,712  
CONNOLLY BOVE LODGE & HUTZ LLP  
1007 North Orange Street  
P.O. Box 2207  
Wilmington, Delaware 19899  
(302) 658-9141; (302) 658-5614 (Fax)  
Attorney for Applicant

514631

THIS PAGE BLANK (USPTO)

n 12493,  
(5)

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 SEP. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 5-10 W / 260599

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE 04/10/2002 LIEU 99 N° D'ENREGISTREMENT 0212493 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI - 4 OCT. 2002		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> SOLVAY (Société Anonyme) Direction Régionale pour la France 12, Cours Albert Ier F-75383 PARIS CEDEX 08 (France)	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) S 01/25			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Procédé pour la synthèse de peptides comprenant au moins une molécule de glycine			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SOLVAY	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	Rue du Prince Albert, 33	
	Code postal et ville	1050	BRUXELLES
Pays		Belgique	
Nationalité		belge	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 04/10/2002 LIEU 99 N° D'ENREGISTREMENT 0212493 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 260899
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		S 01/25	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>MANDATAIRE</b> Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> <b>INVENTEUR (S)</b> Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>RAPPORT DE RECHERCHE</b> Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<input checked="" type="checkbox"/> <b>SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) SOLVAY (Société Anonyme)		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Procédé pour la synthèse de peptides comprenant au moins une molécule  
de glycine

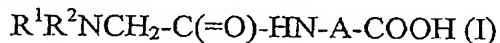
La présente invention concerne un procédé de synthèse de peptides ou de dérivés de peptide comprenant au moins une molécule de glycine, certains  
5 peptides ou dérivés de peptide et certains intermédiaires utilisables dans le procédé de synthèse et leur fabrication.

Les peptides ou dérivés de peptide comprenant au moins une molécule de glycine, sont utiles, par exemple comme médicaments, comme intermédiaires pour la fabrication de peptides et comme bras espaceur dans des compositions  
10 pharmaceutiques destinées à amener des principes biologiquement actifs spécifiquement à certaines cellules du corps. Un exemple spécifique d'un tel peptide est le Gly-Phe-Leu-Gly. Dans l'état de la technique (J. Chem. Educ., 1999, p. 1558-60), il est illustré que la synthèse de ce tétrapeptide au départ de produits facilement accessibles tels que les aminoacides requiert de multiples  
15 opérations de protection, déprotection et couplage. L'invention a pour objet en particulier de fournir un procédé efficace et économique de synthèse de ce peptide.

La demande de brevet EP-A-0950664 décrit la fabrication de N-glycyl-L-tyrosine par réaction de N-chloroacétyl-L-tyrosine en présence d'ions  
20 d'ammonium.

Il était souhaitable de mettre à disposition un procédé permettant d'accéder de manière économique à des peptides ou dérivés de peptides, comprenant la glycine, plus complexes que dans l'état de la technique et présentant une pureté notamment optique élevée.

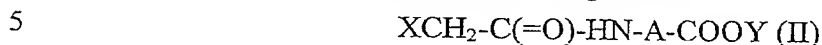
25 L'invention concerne dès lors un procédé de préparation d'un peptide ou d'un dérivé de peptide comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs et au moins une molécule de glycine, comprenant la fabrication d'un peptide de formule générale



30 dans laquelle

A désigne une chaîne peptidique comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs ;

et  $R^1$  et  $R^2$  sont choisis indépendamment parmi H ou alkyl, alcényl et aryl éventuellement fonctionnalisés, un peptide et un acide nucléique, ou  $R^1$  et  $R^2$  forment ensemble un substituant cycloalkyl ou cyclohétéroalkyl, par réaction d'un composé de formule générale



dans laquelle

X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution nucléophile, choisi en particulier parmi Cl et Br et

Y est choisi parmi H et des cations

10 A désigne une chaîne peptidique comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs ;

avec un composé de formule générale



15 dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  sont indépendamment des substituants, choisis généralement parmi H ou alkyl, alcényl et aryl, éventuellement fonctionnalisés, un peptide et un acide nucléique, ou  $R^1$  et  $R^2$  forment ensemble un substituant cyclique éventuellement fonctionnalisé.

Il a été trouvé de manière surprenante que le procédé selon l'invention permet l'obtention avec un rendement préparatif élevé de peptides complexes 20 présentant plusieurs centres stéréogéniques, tout en évitant la racémisation.

Les peptides et dérivés de peptide obtenus dans le procédé selon l'invention présentent généralement une pureté diastéréomérique, définie comme teneur pondérale en diastéréomère souhaité, supérieure ou égale à 98%. Souvent, la pureté diastéréomérique est supérieure ou égale à 99%. De préférence, la 25 pureté diastéréomérique est supérieure ou égale à 99,5%. De manière particulièrement préférée, la pureté diastéréomérique est supérieure ou égale à 99,9%.

Dans les formules décrivant les produits mis en oeuvre ou obtenus dans le procédé selon l'invention, A désigne une chaîne peptidique comprenant au moins 30 2 acides aminés énantiopurs.

Par acide aminé, on entend désigner, aux fins de la présente invention tout composé comprenant au moins un groupement  $NR^1R^2$ , de préférence  $NH_2$  et au moins un groupement carboxyle.

35 Les acides aminés énantiopurs utilisés dans la présente invention sont des acides aminés chiraux contenant au moins un carbone asymétrique.



Par aminoacide énantiopur, on entend désigner un acide aminé chiral constitué essentiellement d'un énantiomère. L'excès énantiomérique (ee) est défini :  $ee(\%) = 100(x_1 - x_2)/(x_1 + x_2)$  avec  $x_1 > x_2$  ;  $x_1$  et  $x_2$  représentent la teneur du mélange en énantiomère 1 ou 2 respectivement.

5 On met généralement en oeuvre un acide aminé énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99 %. On préfère un acide aminé énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99,5 %. De manière particulièrement préférée, on met en oeuvre un acide aminé énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99,9 %.

10 On peut mettre en oeuvre tout acide aminé chiral, d'origine naturelle ou synthétique.

Des exemples d'acides aminés énantiopurs sont par exemple, les acides aminés naturels suivants :

Alanine, Valine, Norvaline, Leucine, Norleucine, Isoleucine, Sérine, Isosérine,  
15 Homosérine, Thréonine, Allothrénine, Méthionine, Ethionine, Acide Glutamique, Acide Aspartique, Asparagine, Cystéine, Cystine, Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane, Lysine, Arginine, Histidine, Ornithine, Glutamine et Citrulline.

Les énantiomères non naturels sont également utilisables.

20 Des exemples d'acides aminés énantiopurs d'origine synthétique utilisables comme base du réactif selon l'invention comprennent, par exemple, les acides aminés suivants : (1-Naphtyl)alanine, (2-Naphtyl)alanine, Homophénylalanine, (4-Chlorophényl)alanine, (4-Fluorophényl)alanine, (3-Pyridyl)alanine, Phénylglycine, Acide Diaminopimélique (Acide 2-6-Diaminoheptane-1,7-dioïque), Acide 2-aminobutyrique, Acide-2-aminotétraline-2-carboxylique, Erythro  $\beta$ -Méthylphenylalanine, Threo  $\beta$ -Méthylphenylalanine, (2-Méthoxyphényl)alanine, Acide 1-amino-5-hydroxyindane-2-carboxylique, Acide 2-Aminoheptane-1,7-dioïque, (2,6-Diméthyl-4-hydroxyphényl)alanine, Erythro  $\beta$ -Méthyltyrosine, Threo  $\beta$ -Méthyltyrosine.

30 De préférence, l'acide aminé énantiopur est sélectionné parmi les acides aminés d'origine naturelle ou synthétique nommés ci-dessus.

Par chaîne peptidique, on entend désigner de préférence une molécule associant au moins deux acides aminés par un lien peptidique. Sont particulièrement préférées les chaînes peptidiques dans lesquelles tous les acides  
35 aminés sont associés par des liens peptidiques. Toutefois « chaîne peptidique » peut également désigner des dérivés de peptides dans lesquels, par exemple,

deux ou plusieurs acides aminés sont associés par un autre groupement tel que par exemple un groupement uréide ou thiouréide.

La chaîne peptidique comprend au moins 2 acides aminés. De préférence, le nombre d'acides aminés dans la chaîne peptidique est supérieur ou égal à 3.

5 Dans une autre variante préférée, le nombre d'acides aminés dans la chaîne peptidique est supérieur ou égal à 4.

Le nombre d'acides aminés que la chaîne peptidique peut comprendre n'est en principe pas limité. Toutefois, la chaîne peptidique comprend souvent au plus 100 acides aminés. De préférence, le nombre d'acides aminés dans la chaîne  
10 peptidique est inférieur ou égal à 20. De manière particulièrement préférée, le nombre d'acides aminés dans la chaîne peptidique est inférieur ou égal à 15. Il a été trouvé que le procédé selon l'invention convient particulièrement bien pour la fabrication préparative par voie chimique de peptides et dérivés de peptide présentant un degré élevé de pureté diastéréomérique.

15 De préférence, A désigne une chaîne peptidique formée d'un nombre d'acides aminés tel que décrit ci-avant.

La chaîne peptidique comprend au moins 2 acides aminés énantiopurs. En fonction de la longueur de la chaîne peptidique, le nombre d'acides aminés énantiopurs dans la chaîne peptidique peut être supérieur ou égal à 3. Ce nombre  
20 peut également être supérieur ou égal à 4.

La chaîne peptidique peut être constituée d'acides aminés énantiopurs. Toutefois la chaîne peptidique comprend fréquemment des acides aminés non-chiraux tels qu'en particulier la glycine. Il a été trouvé que le procédé selon l'invention permet d'obtenir des peptides et des dérivés de peptide présentant un  
25 degré élevé de pureté diastéréomérique malgré la présence de nombreux centres stéréogéniques dans la chaîne peptidique, donnant lieu à un risque de racémisation.

Des exemples spécifiques de chaînes peptidiques utilisables à titre de groupement A dans le procédé selon l'invention répondent aux séquences  
30 suivantes :

Phe-Leu-Gly, Gly-Phe-Gly-Phe, Gly-Phe-Gly-Leu, Gly-Phe-Gly-Phe-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly-Phe-Leu. Phe-Leu-Gly est particulièrement préféré à titre de séquence.

Dans le composé de formule générale (II), X désigne un groupement  
35 susceptible d'être substitué par substitution nucléophile. De préférence, X désigne un groupement capable d'être substitué par substitution nucléophile avec

un composé de formule générale (III), en particulier dans les conditions de réaction détaillées plus loin. Des exemples spécifiques de substituants X sont choisis parmi -O-ester et halogène.

Des esters au sein du groupement X sont souvent choisis parmi des esters fluorés tels que les fluoroacétates, les fluoroalkylsulfonates ou les alkyl- ou arylsulfonates. De préférence, les esters sont choisis parmi le trifluoroacétate et le trifluorométhanesulfonate et le p-tolylsulfonate.

Un halogène convient bien à titre de groupement X. Parmi les halogènes, le chlore et le brome sont préférés. Le chlore est tout particulièrement préféré.

Dans le composé de formule générale (II), Y désigne un groupement choisi parmi H et des cations. Parmi les cations appropriés on peut citer en particulier  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$ . Dans une variante préférée, Y désigne un cation de formule  $\text{H}_2\text{NR}^1\text{R}^{2+}$ , pouvant être obtenu par protonation des composés de formule générale (III) décrits plus bas. Un groupement Y choisi parmi H et  $\text{NH}_4^+$  est particulièrement préféré. Il est entendu qu'un groupement Y donné peut être échangé contre un autre au cours de la mise en oeuvre du procédé selon l'invention.

L'invention concerne aussi le composé de formule générale (II).

Dans le procédé selon l'invention, la réaction est généralement effectuée à une température supérieure ou égale à  $-30^\circ\text{C}$ . Souvent, la réaction est effectuée à une température supérieure ou égale à  $0^\circ\text{C}$ . De préférence, la température est supérieure ou égale à  $+10^\circ\text{C}$ . Dans le procédé selon l'invention, la réaction est généralement effectuée à une température inférieure ou égale à  $+60^\circ\text{C}$ . Souvent, la réaction est effectuée à une température inférieure ou égale à  $+50^\circ\text{C}$ . De préférence, la température est inférieure ou égale à  $40^\circ\text{C}$ .

Dans le procédé selon l'invention, la réaction est généralement effectuée dans un milieu liquide. Dans ce cas, la pression est choisie de manière à maintenir le milieu réactionnel à l'état liquide. La pression atmosphérique (environ 101,3 kPa) et des pressions superatmosphériques conviennent bien.

Dans le procédé selon l'invention, l'ammoniaque est tout particulièrement préféré à titre de composé de formule générale (III).

Lorsque, dans le composé de formule générale (III), le substituant R1 et/ou R2 est alkyl, il est souvent choisi parmi un groupement alkyl comprenant de 1 à 20 atomes de carbone. Des exemples spécifiques de tels groupements sont méthyl, éthyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, tert.-butyl, pentyl, cyclopentyl, cyclohexyl et benzyl. Un groupement méthyl ou éthyl est préféré.

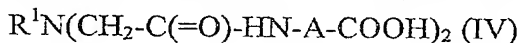
Lorsque, dans le composé de formule générale (III), le substituant R1 et/ou R2 est alcényle, il est souvent choisi parmi un groupement alcényle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone. Des exemples spécifiques de tels groupements sont 2-allyl, n-but-2-enyl, iso-butenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl. Un groupement allyl est préféré.

Lorsque, dans le composé de formule générale (III), le substituant R1 et/ou R2 est aryle, il est souvent choisi parmi un groupement aryle comprenant de 6 à 24 atomes de carbone. Des exemples spécifiques de tels groupements sont phényle, 1-tolyle, 2-tolyle, 3-tolyle, xylyle, 1-naphtyle et 2-naphtyle. Un groupement phényle ou tolyle est préféré.

Lorsque, dans le composé de formule générale (III), le substituant R1 et R2 forment ensemble un substituant cyclique, l'hétérocycle incluant le groupement NH est généralement un cycle formé de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes. Des exemples spécifiques de tels hétérocycles sont la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, la 1,2,3,4 tétrahydroisoquinoléine, la perhydroquinoléine, la perhydroisoquinoléine et le (1H)-indole. La pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine sont préférées.

Lorsque, dans le composé de formule générale (III), le substituant R1 et/ou R2 est un peptide, ce peptide comprend au moins 2 acides aminés. Souvent, le peptide comprend au moins 3 acides aminés. Dans un aspect préféré, le peptide comprend au moins 4 acides aminés. Lorsque, dans le composé de formule générale (III), le substituant R1 et/ou R2 est un peptide, le nombre d'acides aminés qu'il peut comprendre n'est en principe pas limité. Toutefois, le peptide comprend souvent au plus 100 acides aminés. Dans un aspect préféré, le peptide comprend au plus 20 acides aminés.

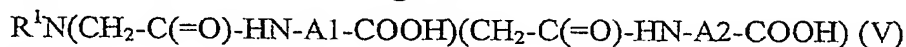
Dans une variante, le composé de formule générale (III) est un composé de formule générale (I) tel que décrit plus haut, dans lequel au moins un substituant R1 ou R2 est H. De préférence R1 et R2 sont H. Lorsque, dans cette variante, A est identique dans le composé de formule générale (II) et le composé de formule générale (III), le produit obtenu est un dérivé de peptide de formule générale



dans laquelle

A est une chaîne peptidique, de préférence telle que définie plus haut et R<sup>1</sup> est tel que défini plus haut.

Lorsque, dans cette variante, A n'est pas identique dans le composé de formule générale (II) et le composé de formule générale (III), le produit obtenu est un dérivé de peptide de formule générale



5 dans laquelle

A1 et A2 désignent des chaînes peptidiques différentes, de préférence répondant à la définition du substituant A donnée plus haut et  $R^1$  est tel que défini plus haut.

10 L'invention concerne aussi les dérivés de peptide de formule générale (IV) et (V).

Des dérivés de peptides de formule générale (IV) ou (V) préférés sont ceux dans lesquels A désigne une chaîne peptidique formée de 2 à 20 acides aminés, comprenant au moins 2 acides aminés énantio-purs.

15 Ces dérivés de peptides, sont utilisables comme constituants dans des compositions pharmaceutiques, par exemple comme bras espaceur dans des compositions pharmaceutiques destinées à amener des principes biologiquement actifs spécifiquement à certaines cellules du corps.

20 L'invention concerne dès lors aussi une composition pharmaceutique, comprenant les dérivés de peptide de formule générale (IV) ou (V). De préférence, les compositions pharmaceutiques comprennent les dérivés de peptide de formule générale (IV) ou (V) à titre de bras espaceur. Les dérivés dans lesquels A ou A1 et/ou A2 est choisi parmi Phe-Leu et Phe-Leu-Gly sont préférés.

25 Les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées par exemple par une méthode comprenant

- (a) la dérivatisation du groupement NH central d'un dérivé de peptide de formule générale (IV) et (V) dans lequel  $R^1$  est H, par un groupement polymérisable tel qu'un groupement méthacrolyle, éventuellement après protection d'autres groupements fonctionnels du peptide tel que le groupement ou les groupements carboxyle terminaux ;
  - (b) la copolymérisation du dérivé de peptide dérivatisé, avec un comonomère approprié tel que par exemple un méthacrylamide fonctionnalisé, en particulier le N-(2-hydroxypropyl)-méthacrylamide ;
  - (c) éventuellement la déprotection du groupement ou des groupements carboxyle terminaux ;
- 35

(d) la condensation du médicament, par exemple la daunomycine, avec le groupement carboxyle, éventuellement protégé.

Dans une première variante du procédé selon l'invention, la réaction est généralement effectuée dans un milieu liquide contenant au moins 25% en poids par rapport au poids total du milieu liquide de composé de formule générale (III).  
5 Plus souvent, le milieu liquide contient au moins 30% en poids de composé de formule générale (III). La limite supérieure de la teneur en composé de formule générale (III) correspond en principe à la limite de solubilité du composé de formule générale (III) dans le milieu choisi.

10 Dans une deuxième variante, la réaction est effectuée dans un milieu liquide dans lequel on maintient une concentration du composé de formule générale (II) inférieure ou égale à 10% en poids par rapport au poids total du milieu liquide. Une concentration du composé de formule générale (II) inférieure ou égale à 5% en poids est préférée. Une concentration du composé de formule  
15 générale (II) inférieure ou égale à 2% en poids est plus particulièrement préférée. Une concentration du composé de formule générale (II) inférieure ou égale à 1% en poids est tout particulièrement préférée. Généralement, la réaction est effectuée dans un milieu liquide dans lequel on maintient une concentration du composé de formule générale (II) supérieure ou égale à 0,001% en poids par  
20 rapport au poids total du milieu liquide. Souvent, la concentration du composé de formule générale (II) est supérieure ou égale à 0,01% en poids.

Dans la deuxième variante, une manière avantageuse de maintenir la concentration souhaitée en composé de formule générale (II) comprend d'effectuer une addition progressive du composé de formule générale (II) au  
25 milieu liquide.

L'addition progressive du composé de formule générale (II) peut être, par exemple, une addition réalisée en plusieurs portions, identiques ou non. Ce mode d'addition du composé de formule générale (II) correspond à ce qui est appelé, pour des bioréacteurs, une réaction de type « fed-batch » (Ullmann's  
30 Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Ed. Vol B4 p.387-388). Généralement, on introduit une portion de composé de formule générale (II) dans le milieu réactionnel initial, puis on ajoute au moins une autre portion ultérieurement, en cours de réaction. Le nombre de portions à mettre en œuvre n'est théoriquement pas limité, s'approchant alors d'un autre mode d'addition du composé de formule  
35 générale (II) selon lequel l'addition progressive est réalisée en continu. Cependant, on emploie généralement un nombre de portions d'au plus 100.

Souvent, le nombre est d'au plus 50. Le plus souvent, le nombre est d'au plus 20. Un nombre d'au plus 10 donne de bons résultats. Un nombre d'au plus 5 est avantageux. Un nombre d'au plus 4 est préféré. D'excellents résultats sont obtenus avec un nombre de 2 ou 3.

5 Les intervalles de temps entre les additions des portions sont généralement d'au moins 1 min. Souvent, les intervalles sont d'au moins 5 min. Plus souvent, les intervalles sont d'au moins 30 min. De préférence, les intervalles sont d'au moins 1 h. Des intervalles d'environ 2, 3, 4, 5 ou 6 h donnent de bons résultats.

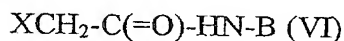
10 Dans un autre mode d'addition du composé de formule générale (II) dans le procédé selon l'invention, l'addition progressive d'au moins une partie du composé de formule générale (II) est réalisée en continu. Ce mode d'addition correspond à ce qui est appelé, pour des bioréacteurs, une réaction de type « extended fed-batch » (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Ed. Vol B4 p.387-388). On peut, par exemple, introduire une portion de composé de  
15 formule générale (II) dans le milieu réactionnel initial, puis ajouter ultérieurement en cours de réaction une quantité souhaitée de composé de formule générale (II) en continu, en réglant le débit de manière à maintenir la concentration du composé de formule générale (II) en dessous de la concentration souhaitée.

20 La deuxième variante convient particulièrement bien lorsqu'on veut empêcher la réaction ultérieure du composé de formule générale (I) avec du composé de formule générale (II) présent dans le milieu réactionnel.

La deuxième variante convient en outre également bien pour effectuer une réaction sélective 1:1 d'un composé analogue au composé de formule générale  
25 (II), dans lequel, tout autre substitution et les conditions de réaction restant comme décrit pour le composé de formule générale (II), le substituant A comprend 0 ou 1 acide aminé énantipur.

Les produits obtenus à l'issue du procédé selon l'invention peuvent être dérivatisés par exemple avec des groupements activants ou protecteurs connus.  
30 Ils peuvent également être soumis à des réactions de dérivatisation visant à introduire de tels groupements activants ou protecteurs. Les produits obtenus à l'issue du procédé selon l'invention ou leurs dérivés peuvent être utilisés pour la fabrication ultérieure de peptides ou de dérivés de peptides, par exemple par des couplages peptidiques connus.

Dans un aspect particulier, le procédé selon l'invention comprend en outre la fabrication du composé de formule générale (II) par couplage peptidique d'un fragment de formule générale



5 dans laquelle

X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution nucléophile, tel que défini plus haut, choisi en particulier parmi Cl et Br, et B désigne un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activateurs,

10 avec un fragment C désignant également un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activateurs.

Dans le fragment de formule générale (VI), B peut désigner un acide aminé, en particulier choisi parmi la glycine et les acides aminés cités plus haut. De préférence, B est un acide aminé énantiopur en particulier tel que mentionné plus haut ou un peptide dont le N-terminus acylé est un acide aminé énantiopur. 15 Un acide aminé énantiopur choisi parmi Phe, Ile, Val, Ala et Leu est particulièrement préféré. Phe est tout particulièrement préféré à titre d'acide aminé énantiopur.

Le fragment C peut être un acide aminé ou une chaîne peptidique 20 comprenant de préférence 2, 3, 4 ou 5 acides aminés. Les acides aminés sont choisis en particulier parmi la glycine et les acides aminés cités plus haut.

Les fragments B et C peuvent porter des groupements protecteurs et/ou activateurs connus en eux-mêmes tels qu'en particulier un groupement benzyloxycarbonyl, un groupement t-butoxycarbonyl ou un groupement silyl. 25 Les fragments B et C peuvent être couplés par des méthodes connues telles que par exemple une réaction de fragments de formule générale (VI) et C, protégés de manière appropriée en présence de dicyclohexylcarbodiimide, éventuellement en outre en présence d'hydroxysuccinimide ou d'hydroxybenzotriazole.

Il a été trouvé que malgré la présence d'acides aminés énantiopurs acylés ou d'acides aminés énantiopurs au sein d'une chaîne peptidique dont le N-terminus est acylé, il est possible d'effectuer de multiples couplages peptidiques avec un bon rendement en composé de formule générale (II) tout en conservant une pureté optique élevée. 30

Dans le fragment C, le C-terminus est de préférence un groupement -COOZ dont le groupement Z peut être substitué par un groupement Y tel que défini plus haut, dans des conditions qui laissent intact la liaison peptidique et ne 35



conduisent pas à une racémisation. Des exemples de groupements Z utilisables sont silyl, en particulier trialkylsilyl. Un groupement triméthylsilyl est particulièrement préféré à titre de substituant Z.

5 Dans une variante particulièrement préférée, le fragment C est persilylé, c'est-à-dire qu'au moins tous les groupements  $-NH_2$  et  $COOH$  de l'acide aminé ou du peptide portent un substituant silyl, de préférence trialkylsilyl ( $-NHSiR_3$  ;  $COOSiR_3$ ). Des groupements triméthylsilyl sont particulièrement préférés à titre de substituant silyl. La persilylation d'un acide aminé ou d'un peptide peut être effectuée par exemple selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP-A-  
10 184243 au nom de la Demanderesse.

Dans une variante tout particulièrement préférée, le fragment C est un aminoacide persilylé. Ce fragment peut être couplé avec un fragment de formule générale (VI) comportant un groupement carboxyle de préférence activé, par exemple par formation d'anhydride ou de chlorure d'acide.

15 Il est encore plus particulièrement préféré d'effectuer des couplages peptidiques successifs d'un fragment de formule générale (VI) dans lequel B désigne un acide aminé tel que décrit plus haut avec différents fragments C qui sont des acides aminés persilylés, en particulier pertriméthylsilylés. Cette variante convient particulièrement bien pour la synthèse de composés de formule  
20 générale (II) dans lesquels A est une chaîne peptidique constituée d'un nombre supérieur ou égal à 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 acides aminés. Cette variante convient particulièrement bien pour la synthèse de composés de formule générale (II) dans lesquels A est une chaîne peptidique constituée d'un nombre inférieur ou égal à  
25 20, 15 ou 10 acides aminés. Il a été trouvé qu'en particulier les composés de formule générale (II) mentionnés ci-avant peuvent être obtenus de manière économique à l'échelle préparative de centaines de grammes voire de kilogrammes avec un rendement élevé par cette variante, sans racémisation substantielle.

Le procédé selon l'invention convient particulièrement bien pour la  
30 préparation de tétra-, penta-, hexa-, hepta- et octapeptides N-Gly-terminaux, tels qu'en particulier les séquences mentionnées plus haut et plus particulièrement Gly-Phe-Leu-Gly, par une séquence de réactions selon laquelle

(a) on effectue la synthèse d'un composé de formule générale (II) par des  
couplages peptidiques successifs d'un fragment de formule générale (VI)  
35 dans lequel B désigne un acide aminé tel que décrit plus haut, en particulier

Phe, avec différents fragments C qui sont des acides aminés persilylés, en particulier pertriméthylsilylés

- (b) on soumet, conformément au procédé selon l'invention tel que décrit plus haut, le composé de formule générale (II) à une réaction avec un composé de
- 5      formule générale (III).

Les exemples ci-après entendent illustrer l'invention sans toutefois la limiter.

Les différents produits et intermédiaires de synthèse rapportés dans les exemples ont été caractérisés par différentes méthodes analytiques, mises en

10      oeuvre dans les conditions suivantes :

Rotation optique ( $\alpha$ ) : mesurée à 589 nm à 25 °C

Chromatographie en couche mince (CCM) :

Plaques de silicagel MERCK 60F-254

Eluants pour la CCM

15      R<sub>f</sub>1 : EtOAc/nBuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O proportions (volume) 10/1/1/1

R<sub>f</sub>2 : EtOAc/nBuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O proportions (volume) 4/1/1/1

R<sub>f</sub>3 : EtOAc/nBuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O proportions (volume) 1/1/1/1

Chromatographie HPLC :

- Colonne Vydac 5 $\mu$ m 201 TP 54 C-18

20      - Elution : gradient de 98 % A + 2 % B jusqu'à 25 % A + 75 % B en 49 minutes

(A = eau 0,1 % en acide trifluoroacétique ; B = acétonitrile 0,1 % en acide trifluoroacétique)

- Débit = 2 ml/min

25      - Détection : UV 220 nm.

Résonance magnétique nucléaire (RMN) :

- Appareil Brüker AMX 500 MHz

- Shift donnés en ppm

- Allures des résonances : m=multiplet, s=singulet, d=doublet, t=triplet,

30      q=quadruplet, quint=quintuplet, o=octuplet.

#### Exemple 1

Synthèse de N-Chloroacétyl-Phe-Leu

#### Activation

On a préparé une solution de 1 mole de N-chloroacétyl-(L)-phénylalanine

35      dans 1 litre de dichlorométhane en présence d'une mole de triéthylamine et de 1

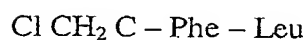
mole de pyridine. On a refroidi à  $-35^{\circ}\text{C}$  et on a ajouté 1,15 mole de chlorure de pivaloyle.

### Couplage

- 5 A la solution préparée, on a ajouté 1 litre d'une solution de 1,15 mole de N,O-bis(triméthylsilyl)-(L)-Leucine dans le dichlorométhane, refroidie à  $-15^{\circ}\text{C}$ . On a laissé réagir pendant 90 min en laissant remonter la température.

### Isolation du composé

- 10 Le mélange réactionnel a été traité avec une solution de 1 mole de  $\text{KHSO}_4$  dans 2,7 litres d'eau. On a évaporé le dichlorométhane et le N-Chloroacétyl-Phe-Leu a été récupéré sous forme d'un précipité qu'on a séché et lavé à l'éther. Rendement 80%  
Aucune racémisation n'a été observée.



m. p. :  $158-159^{\circ}\text{C}$

$\alpha$  :  $-10.2$  (C=2,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

15 TLC :  $R_f$  : 0.86

HPLC :  $t_R$  : 19.8min

RMN ( $^1\text{H}$ ) dans  $\text{CD}_3\text{OD}$ , référence interne (ligne centrale du multiplet  $\text{CD}_3$  à 3.32ppm)

	7.26-7.21	(5H, m)	H aromatique Phe
20	4.72	(1H, dd)	H $\alpha$ Phe
	4.46	(1H, dd)	H $\alpha$ Leu
	4.00	(2H, système AB)	Cl CH <sub>2</sub> — C
			$\begin{array}{c}    \\ \text{O} \end{array}$
	3.20	(1H, dd)	H $\beta$ 1 Phe
	2.94	(1H, dd)	H $\beta$ 2 Phe
25	1.71	(1H, m)	H $\gamma$ Leu
	1.67	(1H, m)	H $\beta$ Leu
	0.96	(3H, d)	CH <sub>3</sub> $\gamma$ 1 Leu
	0.95	(3H, d)	CH <sub>3</sub> $\gamma$ 2 Leu

### Exemple 2

- 30 Synthèse de N-Chloroacétyl-Phe-Leu-Gly

On a procédé comme à l'exemple 1 avec les différences suivantes :

On a mis en oeuvre du N-Chloroacétyl-Phe-Leu dans l'étape d'activation et du N,O-bis(triméthylsilyl)-Glycine à l'étape de couplage.

Rendement 75%

5        Aucune racémisation n'a été observée.

Cl CH<sub>2</sub> CO -Phe-Leu-Gly

m. p. : 207-209 °C

$\alpha$  : -31 (C=2, CH<sub>3</sub>OH)

TLC : R<sub>f</sub>(1) : 0.67

10      HPLC : t<sub>R</sub> : 17.2min

RMN (<sup>1</sup>H) dans CD<sub>3</sub> OD, référence interne (ligne centrale du multiplet CD<sub>3</sub> à 3.32ppm)

	7.28-7.22	(5H, m)	H aromatiques Phe
	4.96	(1H, dd)	H $\alpha$ Phe
15	4.47	(1H, dd)	H $\alpha$ Leu
			O 
	4.01	(2H, système AB)	Cl CH <sub>2</sub> - C
	3.87	(2H, système AB)	H $\alpha$ - Gly
	3.17	(1H, dd)	H $\beta$ 1 Phe
	2.98	(1H, dd)	H $\beta$ 2 Phe
20	1.65	(3H, m)	H $\beta$ + H $\gamma$ Leu
	0.95	(3H, d)	CH <sub>3</sub> $\gamma$ 1 Leu
	0.94	(3H, d)	CH <sub>3</sub> $\gamma$ 2 Leu

### Exemple 3

Synthèse de Gly-Phe-Leu-Gly

25        On a introduit dans 1 L d'ammoniaque aqueux (25%) 3 portions de 10 g de N-Chloroacétyl-Phe-Leu-Gly à température ambiante. La durée entre les introductions de N-Chloroacétyl-Phe-Leu-Gly était de 6h chaque fois. Après 6h supplémentaires, on a évaporé l'ammoniaque jusqu'à précipitation du produit.

30        Les liqueurs mères ont été neutralisées et stockées à -5°C. Le produit a été filtré et lavé à l'eau.

Rendement en Gly-Phe-Leu-Gly : 80%

Gly-Phe-Leu-Gly

m. p.: (décomposition) >300°C

$\alpha$  : -26 (C=2, 1N HCl)

TLC :  $R_f(1) = 0.12$

$R_f(2) = 0.25$

$R_f(3) = 0.51$

HPLC :  $t_R$  : 11.6 min

5 RMN ( $^1H$ ) dans  $CD_3 OD$ , référence interne (ligne centrale du multiplet  $CD_3$  à 3.32ppm)

	7.27-7.22	(5H, m)	H aromatiques Phe
	4.72	(1H, dd)	H $\alpha$ Phe
	4.46	(1H, dd)	H $\alpha$ Leu
10	3.91	(2H, système AB)	H $\alpha$ Gly 2
	3.70	(1H, d)	H $\alpha$ 1 Gly 1
	3.62	(1H, d)	H $\alpha$ 2 Gly 1
	3.17	(1H, dd)	H $\beta$ 1 Phe
	2.93	(1H, dd)	H $\beta$ 2 Phe
15	1.63	(3H, m)	H $\beta$ + H $\gamma$ Leu
	0.95	(3H, d)	CH $_3$ $\gamma$ 1 Leu
	0.94	(3H, d)	CH $_3$ $\gamma$ 2 Leu

Le produit  $HN(CH_2(C=O)-Phe-Leu-Gly)_2$  a été obtenu par acidification des eaux mères en un rendement de 5%

20 Aucune racémisation n'a été observée pour les deux produits.

#### Exemple 4

Synthèse de

$CH_2(C=O) - Phe Leu Gly$

HN

$CH_2(C=O) - Phe Leu Gly$

On a dissout 1,25 mmol (490mg) de Gly-Phe-Leu-Gly et 1 mmol (411mg) de  $Cl CH_2(C=O) - Phe Leu-Gly$  dans 5ml de dioxane et 2,25 ml de KOH 1N.

On a chauffé à environ 65°C et on a suivi la conversion par HPLC. Dès que la  
25 conversion était complète, on a évaporé le dioxane. On a ajouté 10ml d'eau et on a ajusté le pH à 2,5. Le produit a précipité. Il a été lavé à l'eau et à l'acétate d'éthyle.

Rendement : 60%

$t_R$  (HPLC) : 21.0 min

30  $R_f 2 = 0.75$

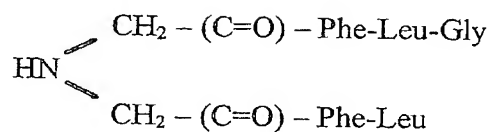
RMN ( $D_2O$  + 1 goutte d'acide trifluoroacétique)

7.45-7.36 (m, 10H) H aromatiques Phe

	4.84	(m, 2H)	H $\alpha$ de deux Phe
	4.59	(m, 2H)	H $\alpha$ de deux Leu
	4.14-4.00	(m, 8H)	H $\alpha$ de groupements Gly
	3.23	(m, 4H)	H $\beta$ de deux Phe
5	1.70	(m, 6H)	H $\beta$ +H $\gamma$ de deux Leu
	1.00	(d+d, 12H)	H $\delta$ de deux Leu

Exemple 5

Synthèse de



Le composé a été obtenu en suivant le mode opératoire de l'exemple 4, au départ de Gly-Phe-Leu-Gly et de ClCH<sub>2</sub> (C=O) - Phe Leu.

t<sub>R</sub> = 22.4 min

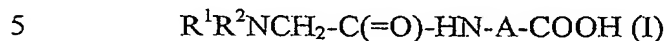
R<sub>F</sub>2 : 0.84

RMN (<sup>1</sup>H) dans CD<sub>3</sub> OD, référence interne (ligne centrale du multiplet CD<sub>3</sub> à 3.32ppm)

15	7.30-7.23 (m, 10H)	H aromatiques Phe
	4.73 (dd, 1H)	H $\alpha$ du 1er Phe
	4.67 (dd, 1H)	H $\alpha$ du 2ème Phe
	3.88 (s, 2H)	H $\alpha$ d'un groupement Gly
	3.55 (système AB, 4H)	H $\alpha$ de deux Gly
20	3.32 (m, 2H)	H $\beta$ 1 de deux Phe
	3.23 (m, 2H)	H $\beta$ 2 de deux Phe
	1.75-1.68 (m, 6H)	H $\beta$ +H $\gamma$ de deux Leu
	0.98-0.95 (m, 12H)	H $\delta$ de deux Leu

RE V E N D I C A T I O N S

1. Procédé de préparation d'un peptide ou d'un dérivé de peptide comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs et au moins une molécule de glycine, comprenant la fabrication d'un peptide de formule générale



dans laquelle

A désigne une chaîne peptidique comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs ;

et  $R^1$  et  $R^2$  sont choisis indépendamment parmi H ou alkyl, alcényl et aryl, éventuellement fonctionnalisés, un peptide et un acide nucléique, ou  $R^1$  et  $R^2$  forment ensemble un substituant cycloalkyl ou cyclohétéroalkyl, par réaction d'un composé de formule générale



dans laquelle

15 X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution nucléophile, choisi en particulier parmi Cl et Br et

Y est choisi parmi H et des cations

A a la même signification que dans la formule (I);

avec un composé de formule générale



dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  ont la même signification que dans la formule (I).

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction est effectuée dans un milieu liquide contenant au moins 25% en poids par rapport au poids total du milieu liquide de composé de formule générale (III).

25 3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel le milieu liquide contient au moins 30% en poids de composé de formule générale (III).

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la réaction est effectuée dans un milieu liquide dans lequel on maintient une

- 18 -

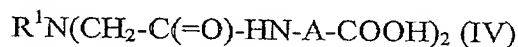
concentration du composé de formule générale (II) inférieure ou égale à 10% en poids par rapport au poids total du milieu liquide.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la réaction est effectuée à une température de  $-30^{\circ}\text{C}$  à  $+60^{\circ}\text{C}$ .

5 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lequel le composé de formule générale (III) est l'ammoniaque.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lequel A désigne une chaîne peptidique formée de 2 à 20 acides aminés.

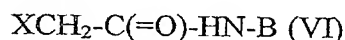
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lequel au  
10 moins  $\text{R}^2$  est égal à H et le produit obtenu est un dérivé de peptide de formule générale



dans laquelle

A désigne une chaîne peptidique comprenant au moins 2 acides aminés  
15 énantiopurs ;  
et  $\text{R}^1$  est choisi parmi H, alkyl, alcényl et aryl, éventuellement fonctionnalisés, un peptide ou un acide nucléique.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 comprenant la  
20 fabrication du composé de formule générale (II) par couplage peptidique d'un fragment de formule générale



dans laquelle

X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution  
nucléophile, choisi en particulier parmi Cl et Br et  
25 B désigne un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activateurs,  
avec un fragment C désignant également un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activateurs.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel B désigne un acide  
30 aminé.



concentration du composé de formule générale (II) inférieure ou égale à 10% en poids par rapport au poids total du milieu liquide.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la réaction est effectuée à une température de  $-30^{\circ}\text{C}$  à  $+60^{\circ}\text{C}$ .

5 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lequel le composé de formule générale (III) est l'ammoniaque.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lequel A désigne une chaîne peptidique formée de 2 à 20 acides aminés.

10 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le composé de formule générale (III) est un composé répondant à la formule générale (I), au moins  $R^2$  dans le composé de formule générale (III) est H, A est identique dans le composé de formule générale (II) et dans le composé de formule générale (III) et le produit obtenu est un dérivé de peptide de formule générale

15 
$$R^1\text{N}(\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-HN-A-COOH})_2 \text{ (IV)}$$

dans laquelle

A désigne une chaîne peptidique comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs ;

20 et  $R^1$  est choisi parmi H, alkyl, alcényle et aryl, éventuellement fonctionnalisés, un peptide ou un acide nucléique.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 comprenant la fabrication du composé de formule générale (II) par couplage peptidique d'un fragment de formule générale

$$\text{XCH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-HN-B (VI)}$$

25 dans laquelle

X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution nucléophile, choisi en particulier parmi Cl et Br et

B désigne un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activants, avec un fragment C désignant également un

- 19 -

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10 dans lequel le fragment C est un acide aminé persilylé ou une chaîne peptidique persilylée.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans lequel le groupement A du composé de formule générale (II) est Phe-Leu-Gly.

5 13. Dérivé de peptide de formule générale

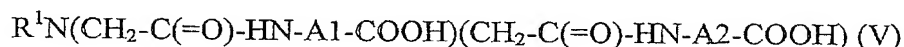


dans laquelle

A désigne une chaîne peptidique comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs ;

10 et  $R^1$  est choisi parmi H, alkyl, alcényle et aryle, éventuellement fonctionnalisés, un peptide ou un acide nucléique.

14. Dérivé de peptide de formule générale



dans laquelle

15 A1 et A2 désignent des chaînes peptidiques différentes et  $R^1$  est choisi parmi H, alkyl, alcényle et aryle éventuellement fonctionnalisés, un peptide ou un acide nucléique.

15. Dérivé de peptide selon la revendication 13 ou 14 dans lequel le groupement A ou A1 et/ou A2 est choisi parmi Phe-Leu et Phe-Leu-Gly.

20 16. Composition pharmaceutique comprenant un dérivé de peptide selon l'une quelconque des revendications 13 à 15.

17. Composé de formule générale



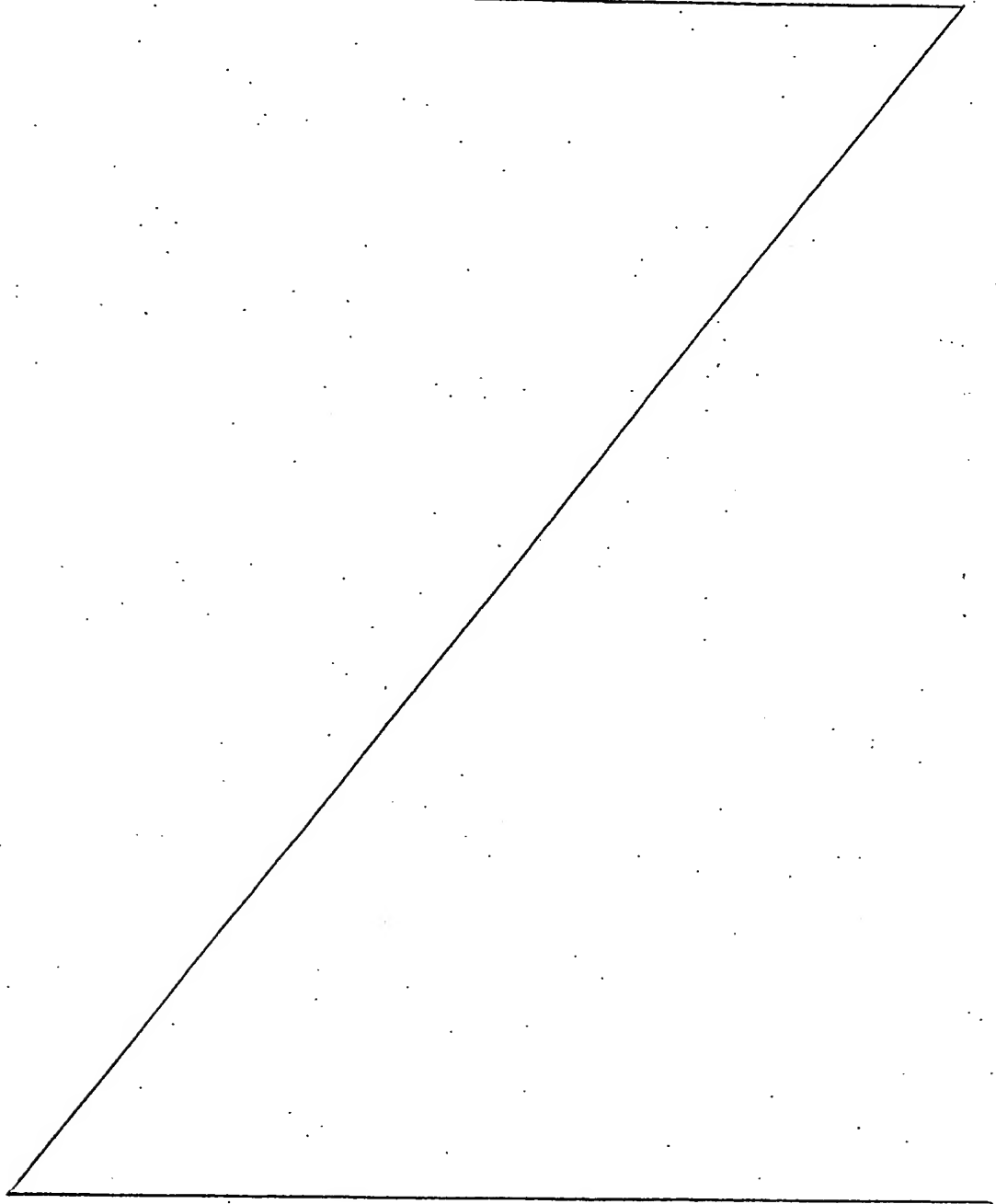
dans laquelle

25 X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution nucléophile, choisi en particulier parmi Cl et Br et Y est choisi parmi H et des cations, et

-19-

\_\_\_\_\_acide aminé ou une chaîne  
peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activants.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel B désigne un acide  
aminé. \_\_\_\_\_

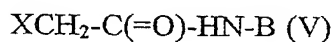


- 20 -

A désigne une chaîne peptidique formée de 2 à 20 acides aminés, comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs.

18. Procédé de fabrication du composé de formule générale (II) selon la revendication 17, par couplage peptidique d'un fragment de formule générale

5



dans laquelle

X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution nucléophile, choisi en particulier parmi Cl et Br et

10 B désigne un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activants,  
avec un fragment C désignant également un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activants.

19. Procédé selon la revendication 18, dans lequel B désigne un acide aminé.

15

20. Procédé selon la revendication 18 ou 19 dans lequel le fragment C est un acide aminé persilylé ou une chaîne peptidique persilylée.

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10 dans lequel le fragment C est un acide aminé persilylé ou une chaîne peptidique persilylée.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans lequel le groupement A du composé de formule générale (II) est Phe-Leu-Gly.

5 13. Dérivé de peptide de formule générale

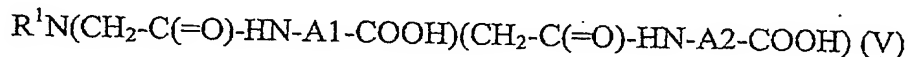


dans laquelle

A désigne une chaîne peptidique comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs ;

10 et  $R^1$  est choisi parmi H, alkyl, alcényl et aryl, éventuellement fonctionnalisés, un peptide ou un acide nucléique.

14. Dérivé de peptide de formule générale



dans laquelle

15 A1 et A2 désignent des chaînes peptidiques différentes

et A1 ou A2 comprend au moins 2 acides aminés énantiopurs

et  $R^1$  est choisi parmi H, alkyl, alcényl et aryl éventuellement fonctionnalisés, un peptide ou un acide nucléique.

20 15. Dérivé de peptide selon la revendication 13 ou 14 dans lequel le groupement A ou A1 et/ou A2 est choisi parmi Phe-Leu et Phe-Leu-Gly.

16. Composition pharmaceutique comprenant un dérivé de peptide selon l'une quelconque des revendications 13 à 15.

17. Composé de formule générale



25 dans laquelle

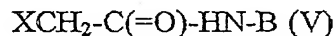
X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution nucléophile, choisi en particulier parmi Cl et Br et

Y est choisi parmi H et des cations, et

A désigne une chaîne peptidique formée de 2 à 20 acides aminés, comprenant au moins 2 acides aminés énantiopurs.

18. Procédé de fabrication du composé de formule générale (II) selon la revendication 17, par couplage peptidique d'un fragment de formule générale

5



dans laquelle

X désigne un groupement susceptible d'être substitué par substitution nucléophile, choisi en particulier parmi Cl et Br et

10 B désigne un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activateurs,  
avec un fragment C désignant également un acide aminé ou une chaîne peptidique portant éventuellement des groupes protecteurs et/ou activateurs.

19. Procédé selon la revendication 18, dans lequel B désigne un acide aminé.

15

20. Procédé selon la revendication 18 ou 19 dans lequel le fragment C est un acide aminé persilylé ou une chaîne peptidique persilylée.